

可乐定治疗心力衰竭病人的运动血液动力学效应

尹华清、陈达光、沈碧如、王润民、刘玉兰

(南京铁道医学院内科, 南京 210009)

提要 14例心力衰竭病人口服可乐定后心率减慢、血压下降, 两者之乘积减少。严重心衰病人、肺循环阻力下降, 心搏出量、心搏指数和每搏指数增加; 轻中度心衰病人变化不显著。可乐定使病人运动肺动脉舒末压从药前的 4.5 ± 1.6 kPa 降到 3.7 ± 1.7 kPa; 每搏指数则由 38 ± 15 ml/(min·m²) 增加到 43 ± 13 ml/(min·m²), 即使病人运动心功能曲线左移。

关键词 可乐定; 充血性心力衰竭; 运动试验; 血液动力学

近来的研究证明心衰病人交感神经活性增强, 血浆去甲肾上腺素(NE)水平增高, 使心肌β受体减少(“向下调节”), 血管阻力增高, 左室功能因而进一步降低; 病人猝死率亦增高, NE水平与心衰病人远期存活率负相关^(1,2)。因此抑制过度紧张的交感神经功能可能有益于心衰病人。可乐定为中枢α₂受体激动剂, 能激动抑制性中枢, 使交感冲动减少。本文研究心力衰竭病人一次口服可乐定后急性静态和运动血液动力学效应, 并比较不同程度心衰病人的结果, 以冀探讨应用可乐定抗交感过度紧张的药理效应及治疗心力衰竭的可能性。

对象与方法

对象 心力衰竭病人14例, 男11例, 女3例。年龄33-72岁(平均 $58 \pm SD 15$ 岁)。病因: 高血压心脏病4例, 冠心病7例, 扩张型心肌病3例。其中5例未用任何药物, 9例仅用维持量地高辛。根据运动血液动力学分类⁽³⁾, 静态心搏指数 < 2.5 L/m², 肺动脉舒末压 > 2.0 kPa (15 mm Hg) 共7例为严重心衰组(A组), 余7例心搏指数 ≥ 2.5 L/m², 仅在静态或运动时肺动脉舒末压 > 2.0 kPa 为轻中度

心衰组(B组)。

右心漂浮导管检查 用穿刺法将 Swan-Ganz 导管经左贵要静脉或右颈外静脉送至肺动脉。导管与 P 23 ID Gould-Statham 传感器相接, 以腋中线为压力零点。心内压力及肺动脉舒末压(PAEDP)和平均肺动脉压(MPAP)在 IM-1000 型心脏监护仪(Gould Co, USA)上记录; 心搏出量(CO)由热稀释法测定, 均取两次测定之均值, 若两次相差超过10%则测定3次, 取平均数。肱动脉血压用汞柱血压计测定, 心率(HR)按肺动脉压力记录曲线的搏动次数计算。其它计算参数包括: 心搏指数(CI) = CO/体表面积 L/(min·m²); 每搏指数(SVI) = CI/HR L/(beat·m²); 体循环血管阻力(SVR) = (平均动脉压 - 右房压)/CO $\times 8 \times 10^{-4}$ N·s·cm⁻⁵; 肺循环血管阻力(PVR) = MPAP/CO $\times 8 \times 10^{-4}$ N·s·cm⁻⁵。

运动试验 模拟病人日常生活运动量。病人平卧在 EGM-II 心脏功量机上(岳阳仪器仪表厂)做卧位踏车运动, 初始负荷为 25W, 运动 2 min 后增加到 50W, 再运动 2 min 结束。

试验方案 病人插入导管后 30 min 记录稳定的基础状态的血液动力学参数, 再做卧位踏车运动试验, 于 4 min 末再测定一次血液动力学参数。尔后依血压情况, 血压 $< 16/11$ kPa (120/82 mm Hg) 者口服可乐定 75 μg, 血压 $\geq 16/11$ kPa 者服 150 μg; 于服药后 1, 2, 4, 6 h 重复测定血液动力学参数。考虑到可乐定口服后个体血药浓度差异较大, 而我们预试验观察到最大效应发生在 2-6 h 之间, 故选择药后 4 h 再次复查同等负荷量运动试验后的血液动力学参数。

病人服药后静态和运动血液动力学参数与药前的比较均用配对 t 检验。

Tab 1. Resting hemodynamic effects of oral clonidine in 14 patients with heart failure. $\bar{x} \pm SD$, * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

	Before	1 h	2 h	4 h	6 h
HR (bpm)	81 ± 16	78 ± 15**	75 ± 14***	76 ± 13**	74 ± 12***
BP _s (kPa)	21 ± 6	19 ± 4**	18 ± 4***	18 ± 5***	18 ± 5***
BP _d (kPa)	12.3 ± 2.0	11.7 ± 2.0*	10.7 ± 2.1***	11.3 ± 2.1***	11.5 ± 1.7***
HR·BP _s Products	12591 ± 4025	10955 ± 2457**	9920 ± 2453***	10396 ± 3116***	10033 ± 2614***
PAEDP (kPa)	2.8 ± 1.1	2.5 ± 1.1*	2.4 ± 1.0*	2.4 ± 1.5*	2.2 ± 1.2**
MPAP (kPa)	3.8 ± 1.4	3.4 ± 1.2*	3.2 ± 1.2**	3.3 ± 1.4*	3.1 ± 1.4**
CO (L/min)	4.2 ± 1.9	4.4 ± 1.5*	4.5 ± 1.2*	4.5 ± 1.4*	4.5 ± 1.5*
CI (L/(min·m ²))	2.4 ± 1.0	2.6 ± 0.8*	2.6 ± 0.6*	2.6 ± 0.7*	2.6 ± 0.8*
SVI (ml/(beat·m ²))	32 ± 12	35 ± 12*	36 ± 10*	35 ± 10*	36 ± 11*
SVR (N·s·cm ⁻⁵)	0.26 ± 0.12	0.21 ± 0.07**	0.19 ± 0.08***	0.20 ± 0.07***	0.19 ± 0.06***
PVR (N·s·cm ⁻⁵)	0.06 ± 0.03	0.05 ± 0.03**	0.05 ± 0.02**	0.05 ± 0.03**	0.05 ± 0.03***

HR = heart rates; BP_s = systolic blood pressure; BP_d = diastolic blood pressure; PAEDP = pulmonary artery end-diastolic pressure; MPAP = mean pulmonary artery pressure; CO = cardiac output; CI = cardiac index; SVI = stroke volume index; SVR = systemic vascular resistance; PVR = pulmonary vascular resistance.

结 果

静态血液动力学效应 如表 1 所示心衰病人口服可乐定后第 1 h 的 HR、收缩压开始下降,舒张压则于第 2 h 开始下降,作用效应皆持续达 6 h。平均肺动脉压在药后 2 h 和 6 h 明显低于药前,而 PAEDP 仅在 6 h 明显下降。CO, CI, SVI 虽有所增加,但无显著意义。二项乘积(HR·BP_s), SVR 和 PVR 亦于药后第 1 h 开始显著下降,并持续 6 h。

运动血液动力学变化 心衰病人口服可乐定后 4 h 运动 HR 较药前减慢,而收缩压和舒张压变化不显著,但二项乘积减小;药后运动 PAEDP 显著低于药前,CO 和 CI 变化不显著,但 SVI 增高;SVR 变化不显著,PVR 显著下降(表 2)。

严重心衰病人(A组)与轻中度心衰病人(B组)对可乐定的反应 比较 A 组与 B 组的结果发现, A 组病人口服可乐定后 SVR、PVR 明显降低,CO, CI, SVI 明显增高,而 B 组病人 PVR, SVR, CO, CI, SVI 均无显著变化(表 3),提示严重心衰病人口服可乐定后有较好的静态血液动力学效应,运动试验的结果则表明 A 组病人仅药后 SVI 比药前增高,

Tab 2. Effects of clonidine on hemodynamics of 14 patients with heart failure during exercise. $\bar{x} \pm SD$, * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$

	Before	After
HR (bpm)	106 ± 21	98 ± 19**
BP _s (kPa)	22 ± 5	21 ± 5*
BP _d (kPa)	13.2 ± 2.8	12.7 ± 2.3*
HR·BP _s Products	17354 ± 4155	15113 ± 3454**
PAEDP (kPa)	4.5 ± 1.6	3.7 ± 1.7**
CO (L/min)	6.9 ± 2.6	7.2 ± 2.3*
CI (L/(min·m ²))	3.9 ± 1.3	4.0 ± 1.2*
SVI (ml/(beat·m ²))	38 ± 15	43 ± 13**
SVR (N·s·cm ⁻⁵)	0.16 ± 0.05	0.15 ± 0.06*
PVR (N·s·cm ⁻⁵)	0.06 ± 0.03	0.05 ± 0.03**

28 ± 8 vs 34 ± 10 ml/(min·m²)($p < 0.05$); 而 PAEDP, CO, CI 变化不显著。B 组病人 PAEDP 降低, 4.5 ± 1.5 vs 3.6 ± 1.7 kPa ($p < 0.05$); 而 CO, CI, SVI 变化不显著。

讨 论

鉴于交感神经功能过度亢进对于心衰病人的有害性,应用突触后 α 或 β 受体阻滞剂阻断交感神经末梢对靶器官的作用,有一定的效果;但常常使交感神经反射性兴奋,出现耐药,存在一些缺点^[4-6]。可乐定类药物从中枢抑制交感神经系统,同时减少肾素和血管加压

Tab 3. Effects of po clonidine 75-150 µg on hemodynamics in patients with heart failure at rest. $\bar{x} \pm SD$, * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

	Before	1 h	2 h	4 h	6 h
Severe heart failure (n = 7)					
CO (L/min)	2.5 ± 0.5	3.4 ± 0.6***	3.6 ± 0.9***	3.3 ± 0.5***	3.3 ± 0.5***
CI (L/(min·m ²))	1.5 ± 0.3	2.1 ± 0.2***	2.2 ± 0.6***	2.0 ± 0.2***	2.0 ± 0.3***
SVI (ml/(beat·m ²))	23 ± 6	28 ± 8***	30 ± 10**	28 ± 8***	29 ± 6**
SVR (N·s·cm ⁻⁵)	0.35 ± 0.09	0.25 ± 0.07***	0.22 ± 0.10***	0.23 ± 0.06***	0.22 ± 0.06***
PVR (N·s·cm ⁻⁵)	0.08 ± 0.03	0.06 ± 0.03**	0.05 ± 0.02***	0.06 ± 0.03**	0.06 ± 0.03**
Mild to moderate heart failure (n = 7)					
CO (L/min)	5.9 ± 0.9	5.5 ± 1.5*	5.2 ± 0.7*	5.6 ± 0.8*	5.7 ± 1.3*
CI (L/(min·m ²))	3.3 ± 0.4	3.1 ± 0.8*	3.0 ± 0.4*	3.0 ± 0.6*	3.2 ± 0.6*
SVI (ml/(beat·m ²))	42 ± 6	41 ± 13*	41 ± 6*	41 ± 7*	43 ± 10*
SVR (N·s·cm ⁻⁵)	0.16 ± 0.05	0.17 ± 0.04*	0.16 ± 0.04*	0.16 ± 0.06*	0.17 ± 0.06*
PVR (N·s·cm ⁻⁵)	0.05 ± 0.02	0.04 ± 0.02*	0.04 ± 0.02*	0.04 ± 0.02*	0.03 ± 0.02*

素的分泌, 增强副交感神经活性⁽⁷⁾, 可能优于前者。本文结果表明, 由于严重心衰病人的CO很大程度上依赖于后负荷, 可乐定降低血管阻力而改善左室功能, 其结果是CO增加, 不因有负性肌力作用而存在禁忌; 轻中度心衰病人也不因可乐定有负性肌力作用而使CO减少, 是否能通过降低血浆NE水平而改善远期预后值得深入探讨。

由于静态血液动力学结果与心衰病人运动耐量降低的程度相关极差⁽⁸⁾, 有必要研究药物对运动血液动力学的影响以指导对改善心衰病人生活能力的用药。本文证明口服可乐定后运动HR减慢, 二项乘积明显减小; 药后运动SVI较药前明显增加, 而PAEDP较药前显著为低, 提示可乐定使心衰病人运动时心肌耗氧量降低, 而在较低的PAEDP时SVI增高实际上表示可乐定使左室作功曲线左移。可乐定的后一种作用与哇巴因、儿茶酚胺类正性肌力药物的作用类似, 正性肌力药物使左室功能加强是以心肌耗氧量增加为代价的, 而可乐定在改善左室功能的同时也减少心肌耗氧量, 预示着这类药物应用于心衰病人的光明前景。

参 考 文 献

1 尹华清、冯清平、陈日新, 等。心力衰竭病人神

经体液因子的功能变化及其与血流动力学改变的关系。中国循环杂志 1986; 1: 211

- Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819
- Roskamm H, Schnellbacher K, Samek L, et al. Does exercise testing with invasive measurements of cardiac output and pressure really contribute? *Eur Heart J* 1983; 4 (suppl A): 127
- Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, et al. Beneficial effects of long-term beta-blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1980; 44: 117
- Stein L, Henry DP, Weinberger MH. Increase in plasma norepinephrine during prazosin therapy for chronic congestive heart failure. *Am J Med* 1981; 70: 825
- Elkayam U, Lejemtel TH, Mathur M, et al. Marked early attenuation of hemodynamic effects of oral prazosin therapy in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1979; 44: 540
- Giles TD, Thomas MG, Sander GE, et al. Central alpha-adrenergic agonists in chronic heart failure and ischemic heart disease. *J Cardiovasc pharmacol* 1985; 7 (suppl 8): S51
- Franciosa JA, Park M, Levine TB. Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol* 1981; 47: 33

Hemodynamic effects of clonidine in patients with heart failure during exercise

YIN Hua-Qing, CHEN Da-Guang, SHEN Bi-Ru, WANG Run-Ming, LIU Yu-Lan
(Department of Internal Medicine, Nanjing Railway Medical College, Nanjing 210009)

ABSTRACT To determine the hemodynamic effects after inhibition of the increased sympathetic activity in patients with heart failure, 14 patients were given the central acting sympathetic inhibitor, clonidine, orally. Clonidine 75-150 μg reduced the heart rates, blood pressure, double products ($\text{HR}\cdot\text{BP}_s$), systemic vascular resistance and pulmonary vascular resistance, while the cardiac output, cardiac index and stroke volume index increased only in severe patients. Exercise-induced increase of heart rates, $\text{HR}\cdot\text{BP}_s$ products, pulmonary artery

end-diastolic pressure and pulmonary vascular resistance were attenuated after clonidine, but the stroke volume index increased. It is shown that the decrease of vascular resistance and cardiac oxygen consumption are the acute resting hemodynamic effects of clonidine, and after oral clonidine the left ventricular performance curve shifts leftward during exercise.

KEY WORDS clonidine; congestive heart failure; exercise test; hemodynamics